

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017356

International filing date: 22 November 2004 (22.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-397299  
Filing date: 27 November 2003 (27.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

26.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年11月27日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-397299  
Application Number:  
[ST. 10/C] : [JP2003-397299]

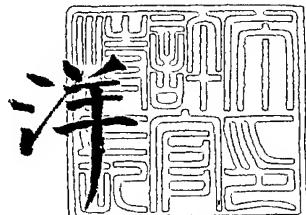
出願人 株式会社資生堂  
Applicant(s):



2005年 1月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** SHI15004  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** A61K 7/48  
                   A61K 7/00

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
**【氏名】** 飯田 年以

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
**【氏名】** 猪股 慎二

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
**【氏名】** 上沼 三紀子

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
**【氏名】** 末継 勝

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
**【氏名】** 勝田 雄治

**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000001959  
**【氏名又は名称】** 株式会社資生堂

**【代理人】**  
**【識別番号】** 100088214  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 生田 哲郎

**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100100402  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 名越 秀夫

**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 061218  
**【納付金額】** 21,000円

**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

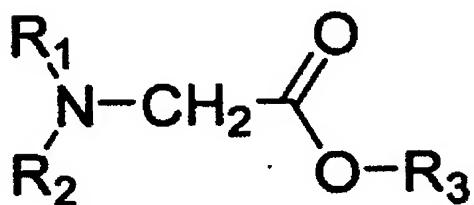
## 【請求項 1】

グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシリアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

## 【請求項 2】

グリシン誘導体が下記一般式(1)で示されるグリシン誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

## 【化1】



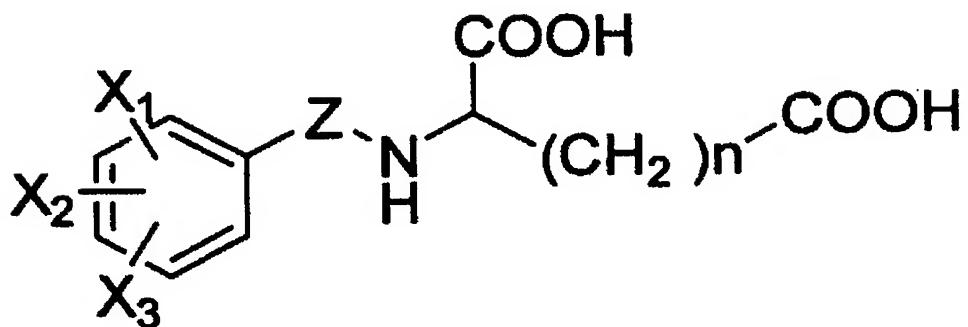
(1)

(一般式(1)中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は同一もしくは異なってもよい水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アミノメチルカルボニル基、アミジノ基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し、R<sub>3</sub>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表す。ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同時に水素原子ではない。)

## 【請求項 3】

アミノジカルボン酸誘導体が下記一般式(2)で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体又はベンゼンスルホニルアミノジカルボン酸誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

## 【化2】



(2)

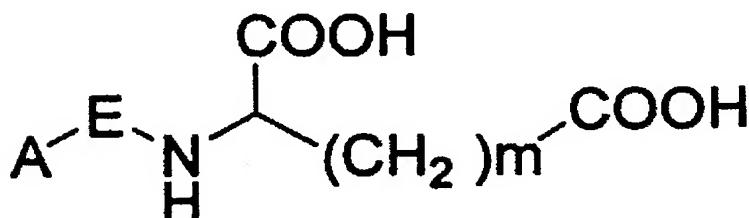
(一般式(2)中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>は同一もしくは異なってもよい水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のア

ルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基を表し、Zはカルボニル基又はスルホニル基を表し、nは1又は2である。)

【請求項4】

アシルアミノジカルボン酸誘導体が下記一般式(3)で示されるアシルアミノジカルボン酸誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

【化3】



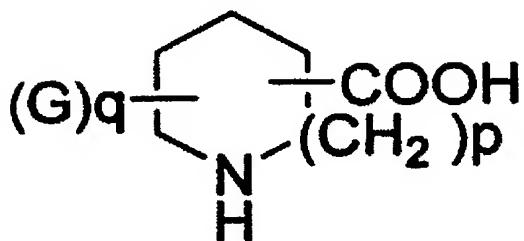
(3)

(一般式(3)中、Aは炭素数1～18のアルキル基又はアルケニル基を表し、Eはカルボニル基又はスルホニル基を表し、mは1又は2である。)

【請求項5】

ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体が下記一般式(4)で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

【化4】



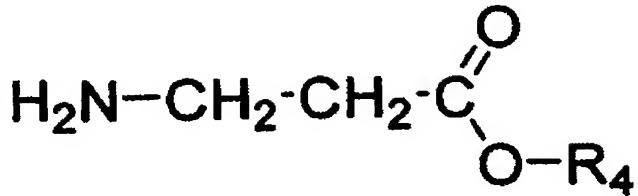
(4)

(一般式(4)中、Gは炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基を表し、qは0、1、2又は3である。また、pは0、1又は2である。)

【請求項6】

$\beta$ -アラニン誘導体が下記一般式(5)で示される $\beta$ -アラニン誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

【化5】



(5)

(一般式(5)中、R<sub>4</sub>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)

## 【請求項7】

請求項1乃至6のいずれか一項に記載のグリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

## 【請求項8】

請求項1乃至7のいずれか一項に記載の不全角化抑制剤を含有する不全角化抑制用皮膚外用剤。

## 【請求項9】

請求項1乃至7のいずれか一項に記載の毛穴縮小剤を含有する毛穴縮小用皮膚外用剤。

## 【請求項10】

請求項1乃至6のいずれか一項に記載のグリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する不全角化抑制用皮膚外用剤。

## 【請求項11】

請求項1乃至6のいずれか一項に記載のグリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する毛穴縮小用皮膚外用剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】不全角化抑制剤及び毛穴縮小剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮脂が原因の不全角化を抑制する不全角化抑制剤、毛穴周囲の皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制し、毛穴周囲の皮膚を正常に保ち、毛穴のすり鉢状構造の目立ちを抑える毛穴縮小剤、並びに不全角化抑制の機能を有する不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小の機能を有する毛穴縮小用皮膚外用剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、特に若い女性を中心として、毛穴の目立ちに対する悩みは大きくなっています。これを改善する皮膚外用組成物が必要とされてきました。しかし毛穴が目立つメカニズムは明らかではなく、収斂化粧水や角栓の除去による対応が一般的である。あるいはファンデーションで見た目の改善を図ることも多い。しかし、例えば収斂化粧水は、肌を引き締めることを目的にしており、アルコールにより一時的に皮膚表面温度を下げたり、有機酸などにより、蛋白質を凝固させたりする作用による。従って一時的に肌を引き締めるものであるため、皮膚への負荷が大きく、また毛穴の目立ちの根本的な解決となっておらず、その効果も充分ではなかった。

【0003】

一方、グリコール酸やアスコルビン酸誘導体に毛孔縮小効果があるという報告もある（例えば、非特許文献1参照。）ものの、その作用メカニズムや効果の程度など、不明な点も多い。

【0004】

また、角栓除去は毛穴についた角栓を物理的に除去する方法であり、例えば、塩生成基を有する高分子化合物を含有した角栓除去剤（例えば、特許文献1参照。）、水不溶性シクロデキストリンポリマーを含有した化粧料（例えば、特許文献2参照。）、粘度が5～80mPa·s/25℃の油分を50質量%以上含有した角栓除去用化粧料（例えば、特許文献3参照。）等による除去が知られています。このような角栓を除去する方法では物理的な力が肌にダメージになることもあります。皮膚への副作用が問題となることがあった。またその効果も一時的に角栓がすぐに再生してしまうことや、角栓を除去すると逆に毛穴が大きくなってしまうこともあります。必ずしも効果は充分とはいえないかった。

【0005】

本発明者らは、毛穴の目立ちを改善する皮膚外用組成物を開発すべく、毛穴の目立つメカニズムについて鋭意検討を行い、

(1) 毛孔部周囲のすり鉢状に窪んだ部分が毛穴として認識され、この部分が広いと目立つこと、

(2) さらにこのすり鉢状部分の角層が不全角化状態（本来消失しているはずの核が残存している）であること、

(3) 毛穴の目立つ人は皮脂量、特に不飽和脂肪酸が多いこと、

(4) この不飽和脂肪酸は不全角化の要因になること、

(5) 毛穴の目立つ人は皮脂中の不飽和脂肪酸が要因となっている可能性が高いこと等を見出し、第102回日本皮膚科学会総会で発表した（非特許文献2参照。）。

【0006】

以上から、毛穴の目立つメカニズムに関しては、皮脂が原因で起こる不全角化が一因になっていることを明らかにした。さらに、不全角化を改善することにより、毛穴の目立ちが改善されることも明らかにした。

【0007】

【特許文献1】特開平5-97627号公報

【特許文献2】特開平5-105619号公報

【特許文献3】特開2002-241260号公報

【非特許文献1】矢沢等、フレグランスジャーナル、2002年、30巻、2号、p 54～56

【非特許文献2】飯田等、第102回日本皮膚科学会総会プログラム・抄録、2003年、103、p 846

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、その目的は、不全角化抑制、毛穴縮小等の機能を有する新規な不全角化抑制剤、毛穴縮小剤を提供すること、さらに前記機能を有する皮膚外用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を解決するために、前記知見に基づき不飽和脂肪酸による不全角化抑制作用を持つ化合物の探索研究を行った結果、特定のアミノカルボン酸誘導体が前記作用を有し上記課題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

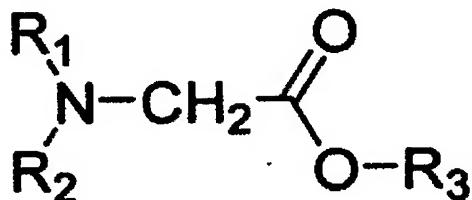
すなわち、本発明は、グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤である。

【0011】

前記グリシン誘導体は、下記一般式(1)で示されるグリシン誘導体であることが好ましい。

【0012】

【化6】



(1)

【0013】

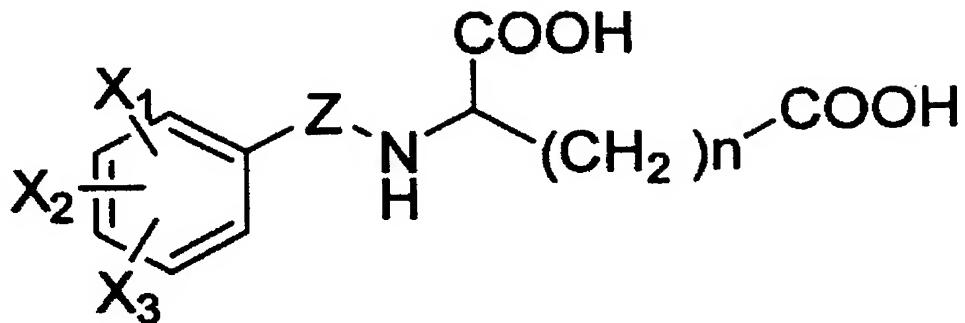
(一般式(1)中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は同一もしくは異なってもよい水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アミノメチルカルボニル基、アミジノ基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し、R<sub>3</sub>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表す。ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同時に水素原子ではない。)

【0014】

前記アミノジカルボン酸誘導体は、下記一般式(2)で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体又はベンゼンスルホニルアミノジカルボン酸誘導体であることが好ましい。

【0015】

【化7】



(2)

【0016】

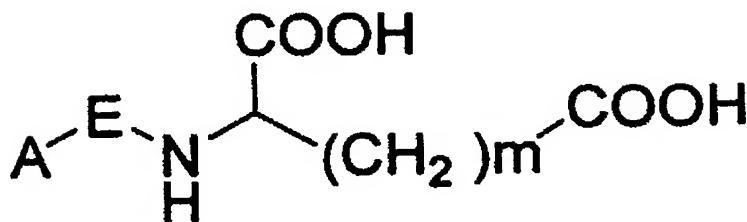
(一般式(2)中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ は同一もしくは異なってもよい水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシリル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基を表し、Zはカルボニル基又はスルホニル基を表し、nは1又は2である。)

【0017】

前記アシリルアミノジカルボン酸誘導体は、下記一般式(3)で示されるアシリルアミノジカルボン酸誘導体であることが好ましい。

【0018】

【化8】



(3)

【0019】

(一般式(3)中、Aは炭素数1～18のアルキル基又はアルケニル基を表し、Eはカルボニル基又はスルホニル基を表し、mは1又は2である。)

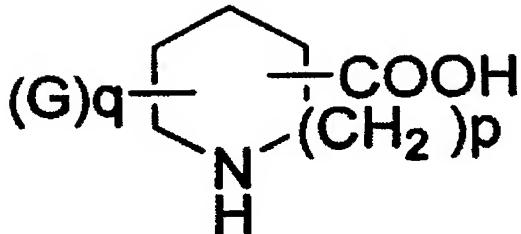
【0020】

前記ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体は、下記一般式(4)で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体であることが好ましい。

。

【0021】

【化9】



(4)

【0022】

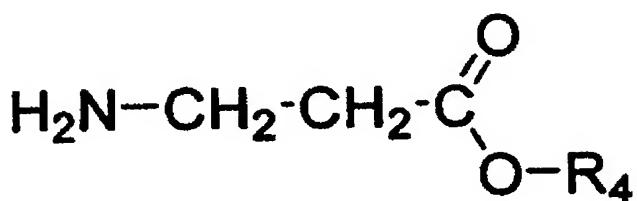
(一般式(4)中、Gは炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基を表し、qは0、1、2又は3である。また、pは0、1又は2である。)

【0023】

前記 $\beta$ -アラニン誘導体は、下記一般式(5)で示される $\beta$ -アラニン誘導体であることが好ましい。

【0024】

【化10】



(5)

【0025】

(一般式(5)中、R<sub>4</sub>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)

【0026】

さらに、本発明は、前記グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤である。

【0027】

さらに、本発明は、前記不全角化抑制剤を含有する不全角化抑制用皮膚外用剤である。

【0028】

さらに、本発明は、前記毛穴縮小剤を含有する毛穴縮小用皮膚外用剤である。

【0029】

さらに、本発明は、前記グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する不全角化抑制用皮膚外用剤である。

【0030】

さらに、本発明は、前記グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する毛穴縮小用皮膚外用剤である。

【発明の効果】

【0031】

本発明によれば、皮脂が原因の不全角化を抑制する不全角化抑制剤、毛穴周囲の皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制し、毛穴周囲の皮膚を正常に保ち、毛穴のすり鉢状構造の目立ちを抑える毛穴縮小剤が得られる。また、不全角化抑制、毛穴縮小の機能を有する皮膚外用剤が得られる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

以下、本発明について詳述する。

【0033】

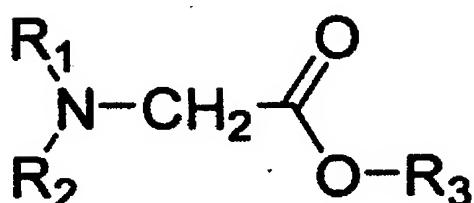
本発明においては、グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩が用いられる。

【0034】

前記グリシン誘導体としては、下記一般式(1)

【0035】

【化11】



(1)

【0036】

示されるグリシン誘導体が好ましい。本発明においては、前記グリシン誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

【0037】

一般式(1)中の、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は同一もしくは異なってもよい水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アミノメチルカルボニル基、アミジノ基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基である。本発明においては、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>のどちらか一方が水素原子であり、もう一方がメチル基、アミノメチルカルボニル基又はベンジルカルボニル基であることが好ましい。

## 【0038】

また、R<sub>3</sub>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基である。本発明において、R<sub>3</sub>は水素原子又はアルキル基が好ましく、前記アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-ブチル基、t-ブチル基が好ましい。R<sub>3</sub>は特に水素原子又はエチル基がより好ましい。なお、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が同時に水素原子になることはない。さらに、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が水素原子であるグリシンエステル、特に炭素数1～4のアルキルエステル又はベンジルエステルが好ましい。

## 【0039】

一般式(1)で示されるグリシン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、サルコシン(N-メチルグリシン)、N-エチルグリシン、N-プロピルグリシン、N-ジエチルグリシン、N-ジメチルグリシン、N-アミジノグリシン、N-アミジノ-N-メチルグリシン、グリシルグリシン、フェナセツル酸、グリシンメチルエステル塩酸塩、グリシンエチルエステル塩酸塩、グリシンn-ブチルエステル塩酸塩、グリシンt-ブチルエステル塩酸塩、グリシンn-プロピルエステル塩酸塩、グリシンn-ペンチルエステル塩酸塩、グリシンベンジルエステル塩酸塩等が挙げられる。

## 【0040】

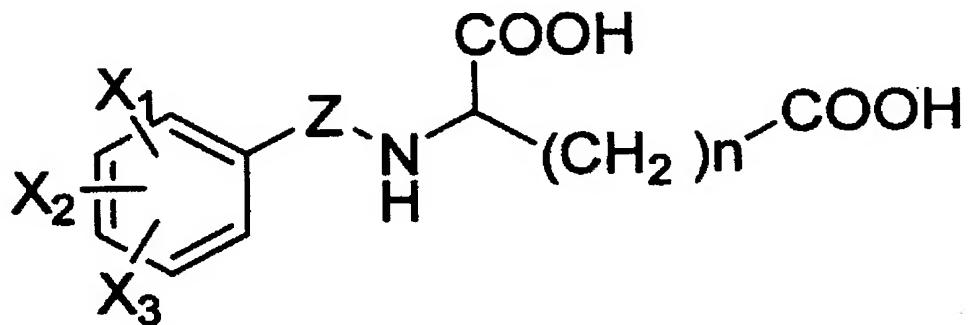
これらのうち、サルコシン、グリシルグリシン、フェナセツル酸、グリシンエチルエステル塩酸塩、グリシンベンジルエステル塩酸塩が好ましく、特にサルコシン、グリシルグリシン、フェナセツル酸が好ましい。

## 【0041】

前記アミノジカルボン酸誘導体としては、下記一般式(2)

## 【0042】

## 【化12】



(2)

## 【0043】

で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体又はベンゼンスルホニルアミノジカルボン酸誘導体が好ましい。本発明においては、前記アミノジカルボン酸誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

## 【0044】

一般式(2)中の、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>は同一もしくは異なってもよい水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基である。また、Zはカルボニル基またはスルホニル基であり、nは1または2である。本発明においては、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>が水素原子であることが好ましい。また、nが2のグルタミン酸誘導体が好ましい。

## 【0045】

一般式(2)で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体及びベンゼンスルホニルアミノジカルボン酸誘導体並びに前記各誘導体の塩の具体例としては、例えば、N-ベンゾイル-L-グルタミン酸、N-ベンゼンスルホニル-L-グルタミン酸、N-ベンゾイル-D-グルタミン酸、N-ベンゼンスルホニル-D-グルタミン酸、N-(p-メトキシベンゾイル)-L-グルタミン酸、N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-L-グルタミン酸、N-ベンゾイル-L-アスパラギン酸、N-ベンゼンスルホニル-L-アスパラギン酸、N-ベンゾイル-D-アスパラギン酸、N-ベンゼンスルホニル-D-アスパラギン酸等が挙げられる。

## 【0046】

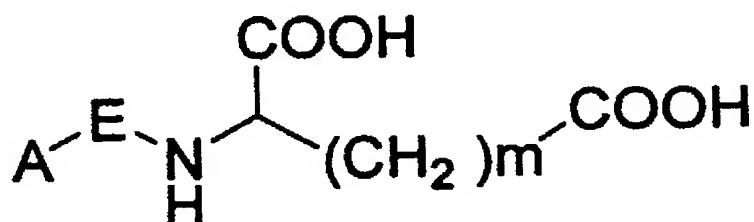
これらのうち、N-ベンゾイル-L-グルタミン酸、N-ベンゼンスルホニル-L-グルタミン酸が好ましい。

## 【0047】

前記アシルアミノジカルボン酸誘導体としては、下記一般式(3)

## 【0048】

## 【化13】



## (3)

## 【0049】

で示されるアシルアミノジカルボン酸誘導体が好ましい。本発明においては、前記アシルアミノジカルボン酸誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

## 【0050】

一般式(3)中の、Aは炭素数1～18のアルキル基又はアルケニル基であり、炭素数1～3のアルキル基が好ましく、特に、メチル基が好ましい。また、Eはカルボニル基又はスルホニル基であるが、カルボニル基が好ましい。mは1または2である。

## 【0051】

一般式(3)で示されるアシルアミノジカルボン酸誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、N-アセチル-L-アスパラギン酸、N-アセチル-L-グルタミン酸、N-アセチル-D-アスパラギン酸、N-アセチル-D-グルタミン酸、N-エチルスルホニル-L-アスパラギン酸、N-エチルスルホニル-L-アスパラギン酸、N-メチルスルホニル-L-アスパラギン酸、N-メチルスルホニル-L-アスパラギン酸、N-メチルスルホニル-D-グルタミン酸、N-メチルスルホニル-D-グルタミン酸等が挙げられる。

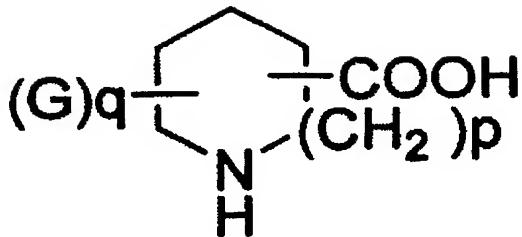
## 【0052】

これらのうち、N-アセチル-L-グルタミン酸、N-アセチル-L-アスパラギン酸が好ましい。

## 【0053】

前記ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体としては、下記一般式(4)

【0054】  
【化14】



(4)

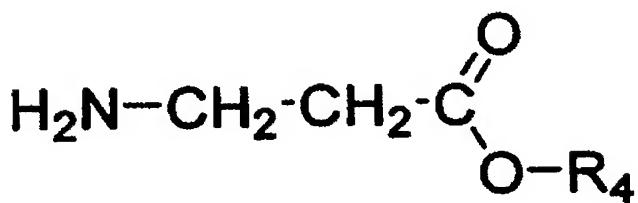
【0055】  
で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体が好ましい。本発明においては、前記ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

【0056】  
一般式(4)中の、Gは炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基である。qは0、1、2または3である。また、pは0、1または2である。

【0057】  
一般式(4)で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び前記各誘導体の塩の具体例としては、例えは、L-プロリン、ヒドロキシ-L-プロリン、ニペコチン酸、イソニペコチン酸、ピペコリン酸等が挙げられる。

【0058】  
前記 $\beta$ -アラニン誘導体としては、下記一般式(5)

【0059】  
【化15】



(5)

【0060】  
で示される $\beta$ -アラニン誘導体が好ましい。本発明においては、前記 $\beta$ -アラニン誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

【0061】

一般式(5)中の、R<sub>4</sub>は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基である。本発明において、R<sub>4</sub>は水素原子又はアルキル基が好ましく、前記アルキル基としては、メチル基、エチル基、t-ブチル基、n-ブチル基が好ましい。

#### 【0062】

一般式(5)で示されるβ-アラニン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、β-アラニン、β-アラニンメチルエステル塩酸塩、β-アラニンエチルエステル塩酸塩、β-アラニンn-ヘキシルエステル塩酸塩等が挙げられる。

#### 【0063】

これらのうち、β-アラニン、β-アラニンエチルエステル塩酸塩が好ましい。

#### 【0064】

なお、本発明に係る前記塩化合物の形成に用いられる塩としては、特に限定されないが、例えば、無機塩として、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩として、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、アミノ酸塩等が挙げられる。本発明において用いられる前記塩化合物は、公知の方法により調製することができる。

#### 【0065】

本発明に係るグリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及びβ-アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩は、例えば試薬として市販されており、容易に入手することができる。また、公知の方法により合成することもできる。

#### 【0066】

本発明に係るグリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及びβ-アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩は、いずれも後で証明するように、優れた不全角化を抑制する機能、毛穴縮小機能を有する。したがって、本発明に係るグリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及びβ-アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上(以下、グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及びβ-アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を、「アミノカルボン酸誘導体」ともいう。)は、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤として有用である。

#### 【0067】

さらに、前記アミノカルボン酸誘導体を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤として有用である。

#### 【0068】

これらの不全角化抑制剤及び毛穴縮小剤は、前記本発明に係るアミノカルボン酸誘導体の前記新規な機能の発見に基づく新規で有用な用途である。

#### 【0069】

本発明の前記不全角化抑制剤及び毛穴縮小剤は極めて応用範囲が広く、種々の分野に応用することができる。前記分野としては、例えば、医薬部外品を含む化粧料、医薬品、食品等が挙げられ、これらが好適である。

#### 【0070】

本発明に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、不全角化抑制剤であるアミノカルボン酸誘導体、毛穴縮小剤であるアミノカルボン酸誘導体は、いずれも不全角化抑制成分又は毛穴縮小成分として皮膚外用組成物に配合され、皮膚に対して優れた効果を発揮する不全角化

抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤に調製される。

【0071】

したがって、本発明に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、或いはアミノカルボン酸誘導体を含有する皮膚外用組成物は、不全角化抑制効果を發揮する不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小効果を発揮する毛穴縮小用皮膚外用剤（以下、これらの不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤を総称して「機能性皮膚外用剤」ともいう。）として有用である。

【0072】

本発明の前記機能性皮膚外用剤は、毛穴縮小剤をはじめ、鼻、頬などの毛穴の目立ちを改善する顔用化粧料、足等の脱毛処理後における毛穴の目立ちを改善するボディー用皮膚外用剤等に好適に使用し得るものである。

【0073】

本発明に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、或いはアミノカルボン酸誘導体が機能性皮膚外用剤に配合される場合、前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、或いはアミノカルボン酸誘導体のそれぞれの含有量は、機能性皮膚外用剤全量中、0.001～20.0質量%が好ましく、さらに好ましくは、0.01～10.0質量%であり、特に好ましくは0.2～5.0質量%である。

【0074】

本発明の機能性皮膚外用剤には、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば油分、界面活性剤、粉末、色材、水、高級アルコールおよびアルコール類、増粘剤、キレート剤、シリコーン類、酸化防止剤、紫外線吸収剤、保湿剤、香料、各種薬効成分、防腐剤、pH調整剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0075】

上記任意配合成分のうち、界面活性剤の具体的な例としては、例えば、セッケン用素地、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸カリウム等の高級アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレン（以下、POEという。）ラウリル硫酸トリエタノールアミン、POEラウリル硫酸ナトリウム等のアルキルエーテル硫酸エステル塩、ラウロイルサルコシンナトリウム等のN-アシルサルコシン酸、N-ミリストイル-N-メチルタウリンナトリウム、ヤシ油脂肪酸メチルタウリドナトリウム等の高級脂肪酸アミドスルホン酸、POEステアリルエーテルリン酸等のリン酸エステル塩、モノラウロイルモノエタノールアミドPOEスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のスルホコハク酸塩、リニアドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、リニアドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン等のアルキルベンゼンスルホン酸塩、

【0076】

N-ステアロイルグルタミン酸ジナトリウム、N-ステアロイルグルタミン酸モノナトリウム等のN-アシルグルタミン酸塩、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム等の高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩、ロート油等の硫酸化油、POEアルキルエーテルカルボン酸、POEアルキルアリルエーテルカルボン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、カゼインナトリウム等のアニオン系界面活性剤；塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム等のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化ジステアリジメチルアンモニウム塩等のジアルキルジメチルアンモニウム塩、塩化セチルピリジニウム等のアルキルピリジニウム塩、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモリホニウム塩、POEアルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム等のカチオン系界面活性剤；

【0077】

2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキシド-1-カルボキシエチロキシ二ナト

リウム塩等のイミダゾリン系両性界面活性剤、アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系界面活性剤等の両性界面活性剤；

【0078】

ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタントリオレエート等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿実油脂肪酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリソ酸塩等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POE・メチルポリシロキサン共重合体等の親油性非イオン性界面活性剤；

【0079】

POEソルビタンモノオレエート、POEソルビタンモノステアレート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POEソルビットモノラウレート、POEソルビットモノオレエート、POEソルビットモノステアレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POEグリセリンモノオレエート、POEグリセリンジステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノオレエート、POEジステアレート、POEモノジオレエート等のPOE脂肪酸エステル類、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEコレスタノールエステル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、

【0080】

ブルロニック等のプルアロニック型類、POE・POPモノブチルエーテル、POE・POPセチルエーテル、POE・POPグリセリンエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油、POE硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE硬化ヒマシ油マレイン酸等のPOEヒマシ油硬化ヒマシ油誘導体、POEソルビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、脂肪酸イソプロパノールアミド等のアルカノールアミド、POEプロピレングリコール脂肪酸エステル、POE脂肪酸アミド、POEアルキルアミン、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルエトキシジメチルアミノキシド等の親水性非イオン性界面活性剤等の界面活性剤を挙げることができる。

【0081】

また、高級アルコール類としては、例えばラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール等の直鎖アルコール、モノステアリルグリセリンエーテル、ラノリンサルコール、コレステロール、フィトステロール、イソステアリルアルコール等が挙げられる。

【0082】

また、アルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール；コレステロール、シトステロール、ラノステロール等を挙げることができる。

【0083】

また、増粘剤としては、アラビアゴム、トラガントカム、ガラクタン、キャロップガム、グアーガム、カラギーナン、ペクチン、寒天、デンプン（トウモロコシ、コムギ、ジャガイモ、コメ）等の植物系高分子、デキストラン、プルラン等の微生物系高分子、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等のデンプン系高分子、コラーゲン、カゼイン、ゼラチン等の動物系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース等のセルロース系高分子、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等のアルギン酸系高分子、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー等のビニル系高分子、POE系高分子、POEポリオキシプロピレン共重合体系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸アミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマ

一、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ラポナイト、ヘクトライト、無水ケイ酸等の無機系水溶性高分子等の水溶性高分子を挙げることができる。

【0084】

また、キレート剤としては、シトラマル酸、アガル酸、グリセリン酸、シキミ酸、ヒノキチオール、没食子酸、タンニン酸、コーヒー酸、エチレンジアミン四酢酸、エチレンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、フィチン酸、ポリリン酸、メタリン酸、ならびにこれらの類似体ならびにこれらのアルカリ金属塩およびカルボン酸エステルを挙げることができる。

【0085】

また、紫外線吸収剤としては、パラアミノ安息香酸等の安息香酸系紫外線吸収剤；アントラニル酸メチル等のアントラニル酸系紫外線吸収剤；サリチル酸オクチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤；パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシケイ皮酸オクチル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤；2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル等の紫外線吸収剤が挙げられる。

【0086】

また、保湿剤としては、ポリエチレングリコール（以下、PEGという。）、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、キシリトール、マルチトール、マルトース、D-マンニット、ブドウ糖、果糖、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、グルコサミン、シクロデキストリン等を挙げることができる。

【0087】

また、薬効成分としては、ビタミンA油、レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸アミド、ニコチン酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、ビタミンD<sub>2</sub>、d1- $\alpha$ -トコフェロール、パントテン酸、ビオチン等のビタミン類；アズレン、グリチルリチン等の抗炎症剤；アルブチン等の美白剤、エストラジオール等のホルモン類；酸化亜鉛、タンニン酸等の収斂剤；L-メントール、カンフル等の清涼剤；その他塩化リゾチーム、塩酸ピリドキシン、イオウ等を配合することができる。さらに多様な薬効を示す各種抽出物を配合することができる。すなわちドクダミエキス、オウバクエキス、カンゾウエキス、シャクヤクエキス、ボタンピエキス、ヘチマエキス、ユキノシタエキス、ユーカリエキス、チョウジエキス、マロニエキス、ヤグルマギクエキス、海藻エキス、タイムエキス等と挙げることができる。

【0088】

また、防腐剤としては、安息香酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、パラクロルメタクレゾール、ヘキサクロロフェン、塩化ベンザルコニウム、塩化クロルヘキシジン、トリクロロカルバニリド、感光素、フェノキシエタノール等を挙げることができる。

【0089】

また、その他、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、水酸化カリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム等の中和剤；乳酸、クエン酸、グリコール酸、コハク酸、酒石酸、リノゴ酸、炭酸水素ナトリウム炭酸水素アンモニウム等のpH調整剤；アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、カロチノイド等の抗酸化剤；メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤を本発明の製剤に配合することができる。

【0090】

また、必要に応じて適当な粉末成分、香料、色素等を、所期の効果を損なわない範囲で本発明の製剤に配合することもできる。

【0091】

上記成分は例示であり、これらに限定されるものではない。またこれら成分は、所望す

る形態に応じた処方に従い、適宜組み合わせて配合することが可能である。

【0092】

本発明の機能性皮膚外用剤は前記成分を配合して常法にしたがって調製することができる。

【0093】

本発明の機能性皮膚外用剤は、医薬品、医薬部外品（軟膏剤、歯磨剤等）及び化粧品〔洗顔料、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス（美容液）、パック・マスク等の基礎化粧品；ファンデーション、口紅等のメーキャップ化粧品；口腔化粧品、芳香化粧品、毛髪化粧品、ボディ化粧品等〕の形態に広く適用可能である。なお、これらの形態に、本発明の機能性皮膚外用剤の取り得る形態が限定されるものではない。

【0094】

また、剤型としては、水溶液系、可溶化系、乳化系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水一油2層系、水一油一粉末3層系等、幅広い剤型を取り得る。

【0095】

本発明の機能性皮膚外用剤を使用することにより、不全角化を抑制して肌状態を良好な状態に維持し、また改善し、さらに毛穴を縮小することで、毛穴の目立ちを抑えた若々しくみずみずしい肌を提供することが可能である。

【実施例】

【0096】

以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。配合量は特に断りのない限り質量%である。

【0097】

「実施例1」不全角化抑制効果試験

グリシン誘導体等の評価試料として、主に3質量%水溶液（30質量%エタノールを含む。）を調製した。なおpHは7.0～7.5になるように、塩酸または水酸化ナトリウムで調整した。また、溶解度が低い場合はそれに応じて溶液を調製した。

【0098】

ヘアレスマウス（HR-1；星野実験動物）のマウス背部に10質量%オレイン酸（溶媒：エタノール）を100μl塗布した。この後、試料溶液（グリシン誘導体等）を100μlずつ塗布した。これを3日間続けた。その翌日、背部の皮膚状態をCCDカメラで観察し、肌荒れ状態（角層剥離および紅斑）を評価した。コントロール塗布の肌状態を2.0、全く肌荒れのない状態を0.0とし、肌状態に応じて0.25点間隔で視感評価した。また同時に、ヘアレスマウス背部の角層をテープで剥離し、ヘマトキシリンで核を染色して、不全角化の度合い（不全角化度）を観察し、1.0～3.0の範囲で0.25刻みで評価した。なお、評点が大きいほど有核角層細胞数が多い、すなわち不全角化が進んでいることを示す。結果を表1に示す。

【0099】

【表 1】

試料	濃度(質量%)	視感判定値 (4匹の平均)	不全角化度 (4匹の平均)
対照水溶液	—	2. 0	2. 0
サルコシン	3	1. 3	1. 2
グリシルグリシン	3	1. 2	1. 2
グリシルグリシルグリシン (比較例)	1	1. 9	2. 0
グリシンアミド (比較例)	3	1. 9	2. 1
グリシンベンジルエステル塩酸塩	3	1. 3	1. 2
グリシンエチルエステル塩酸塩	3	1. 2	1. 1
グリシンn-ブチルエステル塩酸塩	3	1. 6	1. 5
グリシンt-ブチルエステル塩酸塩	3	1. 6	1. 5
グリシンn-プロピルエステル塩酸塩	3	1. 4	1. 4
フェナセツル酸	3	1. 2	1. 1
N-アセチル-L-グルタミン酸	3	1. 2	1. 2
N-ベンゾイル-L-グルタミン酸	3	1. 7	1. 6
N-ベンゼンスルホニル-L-グルタミン酸	3	1. 6	1. 6
N-アセチル-L-アスパラギン酸	3	1. 4	1. 5
β-アラニン	3	1. 6	1. 5
β-アラニンエチルエステル塩酸塩	3	1. 0	1. 2
イソニペコチン酸	3	1. 6	1. 5
グアニジノイソニペコチン酸 (比較例)	3	2. 0	2. 2

## 【0100】

濃度：30質量%エタノールを含む水溶液中の濃度

## 【0101】

表1から明かなように、サルコシン、グリシルグリシン、グリシンベンジルエステル塩酸塩、グリシンエチルエステル塩酸塩、グリシンn-ブチルエステル塩酸塩、グリシンt-ブチルエステル塩酸塩、グリシンn-プロピルエステル塩酸塩、フェナセツル酸、N-アセチル-L-グルタミン酸、N-ベンゾイル-L-グルタミン酸、ベンゼンスルホニル-L-グルタミン酸、N-アセチル-L-アスパラギン酸、β-アラニン、β-アラニンエチルエステル塩酸塩、イソニペコチン酸に不全角化の抑制効果が認められた。

## 【0102】

## 「実施例2」ヒト毛穴縮小効果

健常人男性の頬部を用い、1ヶ月間1日2回試料を塗布する実験を各群5人で行った。グリシン誘導体等の各3質量%水溶液(15質量%エタノールを含む)を調製した。なおpHは7.0～7.5になるように、塩酸または水酸化ナトリウムで調整した。対照は15質量%エタノール溶液を用い、前記3質量%水溶液と前記対照溶液を半面ずつ塗布した。

## 【0103】

塗布運用前と運用後にレプリカを採取し、同一部位の毛穴の形状変化を、3次元レーザースキヤン顕微鏡で観察した。毛穴の大きさは、視感判定により1～13の13段階(数字が大きい程毛穴は大きい。)で評価し、塗布前後の評点の差(塗布後-塗布前)を算出して、各薬剤の有効性を検討した。結果を表2に示す。

## 【0104】

【表2】

試料	レプリカ判定値 (n = 5 の平均)
対照水溶液	0. 2
サルコシン	-1. 3
グリシルグリシン	-1. 0
N-アセチル-L-グルタミン酸	-0. 8
$\beta$ -アラニン	-0. 9
フェナセツル酸	-0. 8

## 【0105】

表2から明かなように、サルコシン、グリシルグリシン、N-アセチル-L-グルタミン酸、 $\beta$ -アラニン、フェナセツル酸に、毛穴縮小効果が認められた。

## 【0106】

以下、本発明に係る機能性皮膚外用剤を製剤例として示す。なお、製剤例のいずれの組成物も、不全角化抑制、毛穴縮小等の優れた効果を有していた。

## 【0107】

## 製剤例1 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(1) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2) グリセリン	4. 0
(3) オレイルアルコール	0. 1
(4) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5) POE (15) ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6) エタノール	10. 0
(7) サルコシン	3. 0
(8) 精製水	残余

## 【0108】

## (製法)

(8) 精製水に(1)および(2)を室温にて溶解し水相とした。(6)エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで(7)サルコシンを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

## 【0109】

## 製剤例2 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10. 0
(2) オレイルアルコール	0. 1
(3) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4) POE (15) ラウリルエーテル	0. 5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) グリシルグリシン	3. 0
(9) グリセリン	4. 0
(10) イオン交換水	残余

## 【0110】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

## 【0111】

## 製剤例3 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10.0
(2) オレイルアルコール	0.1
(3) P O E (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
(4) P O E (15) ラウリルエーテル	0.5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6.0
(8) フェナセツル酸	1.0
(9) グリセリン	4.0
(10) イオン交換水	残余

## 【0112】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

## 【0113】

## 製剤例4 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10.0
(2) オレイルアルコール	0.1
(3) P O E (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
(4) P O E (15) ラウリルエーテル	0.5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6.0
(8) N-アセチル-L-グルタミン酸	5.0
(9) グリセリン	4.0
(10) イオン交換水	残余

## 【0114】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

## 【0115】

## 製剤例5 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10.0
(2) オレイルアルコール	0.1
(3) P O E (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
(4) P O E (15) ラウリルエーテル	0.5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	

(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) N-アセチル-L-アスパラギン酸	0. 01
(9) イソニペコチン酸	0. 01
(10) グリセリン	4. 0
(11) イオン交換水	残余

## 【0116】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

## 【0117】

## 製剤例 6 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10. 0
(2) オレイルアルコール	0. 1
(3) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4) POE (15) ラウリルエーテル	0. 5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) サルコシン	20. 0
(9) グリセリン	4. 0
(10) イオン交換水	残余

## 【0118】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

## 【0119】

## 製剤例 7 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(1) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2) グリセリン	4. 0
(3) オレイルアルコール	0. 1
(4) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5) POE (15) ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6) エタノール	10. 0
(7) サルコシン	1. 0
(8) グリシルグリシン	1. 0
(9) N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン三酢酸	0. 2
(10) 精製水	残余

## 【0120】

(製法)

(10) 精製水に (1) および (2) を室温にて溶解し水相とした。 (6) エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで (7) サルコシンおよび (8) グリシルグリシンを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

## 【0121】

## 製剤例 8 クリーム

成分	配合量 (質量%)
(1) ステアリルアルコール	6. 0
(2) ステアリン酸	2. 0
(3) 水添ラノリン	4. 0

(4) スクワラン	9. 0
(5) オクチルドデカノール	10. 0
(6) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7) PEG 1500	4. 0
(8) POE (25) セチルアルコールエステル	3. 0
(9) モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10) サルコシン	0. 2
(11) トコフェロール	0. 1
(12) 精製水	残余

## 【0122】

(製法)

(12) 精製水に (6)、(7) を加え 70℃に加熱調整した。(1)～(5) を加熱溶解後、(8)～(9)、(11) を加え 70℃に調整した。ここに (10) を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

## 【0123】

製剤例9 クリーム

成分	配合量 (質量 %)
(1) ステアリルアルコール	6. 0
(2) ステアリン酸	2. 0
(3) 水添ラノリン	4. 0
(4) スクワラン	9. 0
(5) オクチルドデカノール	10. 0
(6) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7) PEG 1500	4. 0
(8) POE (25) セチルアルコールエステル	3. 0
(9) モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10) グリシルグリシン	10. 0
(11) トコフェロール	0. 1
(12) 精製水	残余

## 【0124】

(製法)

(12) 精製水に (6)、(7) を加え 70℃に加熱調整した。(1)～(5) を加熱溶解後、(8)～(9)、(11) を加え 70℃に調整した。ここに (10) を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

## 【0125】

製剤例10 クリーム

成分	配合量 (質量 %)
(1) ステアリン酸	5. 0
(2) ステアリルアルコール	4. 0
(3) イソプロピルミリストート	18. 0
(4) グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0
(5) プロピレングリコール	10. 0
(6) フェナセツル酸	3. 0
(7) 水酸化カリウム	0. 2
(8) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(9) 防腐剤	適量
(10) 香料	適量
(11) イオン交換水	残余

## 【0126】

## (製法)

イオン交換水にプロピレングリコール、フェナセツル酸及び水酸化カリウムを加えて溶解し、加熱して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つた（油相）。水相に油相を徐々に加えて予備乳化し、ホモミキサーで均一に乳化後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

## 【0127】

## 製剤例11 クリーム

成分	配合量 (質量%)
ステアリン酸	6.0
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2.0
P O E (20) ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5
プロピレングリコール	10.0
グリセリントリオクタノエート	10.0
スクワレン	5.0
N-アセチル-L-グルタミン酸	0.001
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

## 【0128】

## (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加えて溶解し、加熱して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つた（油相）。水相に油相を徐々に加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

## 【0129】

## 製剤例12 美容液

成分	配合量 (質量%)
(A相)	
(1) エチルアルコール (95%)	10.0
(2) P O E (20) オクチルドデカノール	1.0
(3) パントニールエチルエーテル	0.1
(4) A S D A · 4 N a	1.5
(5) メチルパラベン	0.15
(6) エタノール	10.0
(B相)	
(7) 水酸化カリウム	0.1
(C相)	
(8) グリセリン	5.0
(9) ジプロピレングリコール	10.0
(10) $\beta$ -アラニン	1.0
(11) カルボキシビニルポリマー	0.2
(12) 精製水	残余

## 【0130】

## (製法)

(6) エタノールに(5)メチルパラベンと香料を加え、溶解した（アルコール相）。(12)精製水にこのアルコール相およびその他の成分を加え可溶化し、充填した。

## 【0131】

## 製剤例13 美容液

成分	配合量 (質量%)
(A相)	
95%エタノール	10.0
P O E (20) オクチルドデカノール	1.0
メチルパラベン	0.15
パントテニルエチルエーテル	0.1
(B相)	
水酸化カリウム	0.1
(C相)	
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2
フェナセツル酸	2.0
イオン交換水	残余

## 【0132】

## (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

## 【0133】

## 製剤例14 美容液

成分	配合量 (質量%)
(A相)	
95%エタノール	10.0
P O E (20) オクチルドデカノール	1.0
メチルパラベン	0.15
パントテニルエチルエーテル	0.1
(B相)	
水酸化カリウム	0.1
(C相)	
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2
サルコシン	3.0
グリシルグリシン	2.0
イオン交換水	残余

## 【0134】

## (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

## 【0135】

## 製剤例15 乳液

成分	配合量 (質量%)
(1) ステアリン酸	2.5
(2) セチルアルコール	1.5
(3) ワセリン	5.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) P O E (10) モノオレイン酸エステル	2.0
(6) P E G 1500	3.0

(7) トリエタノールアミン	1. 0
(8) サルコシン	1. 0
(9) 垂硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10) エチルパラベン	0. 3
(11) カルボキシビニルポリマー	0. 05
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

## 【0136】

## (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した（A相）。イオン交換水の残部にPEG1500、サルコシン及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った（油相）。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきませながら30℃まで冷却した。

## 【0137】

## 製剤例16 乳液

成分	配合量 (質量%)
(1) ステアリン酸	2. 5
(2) セチルアルコール	1. 5
(3) ワセリン	5. 0
(4) 流動パラフィン	10. 0
(5) POE(10)モノオレイン酸エステル	2. 0
(6) PEG1500	3. 0
(7) トリエタノールアミン	1. 0
(8) グリシルグリシン	0. 5
(9) 垂硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10) エチルパラベン	0. 3
(11) カルボキシビニルポリマー	0. 05
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

## 【0138】

## (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した（A相）。イオン交換水の残部にPEG1500、グリシルグリシン及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った（油相）。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきませながら30℃まで冷却した。

## 【0139】

## 製剤例17 ジェル

成分	配合量 (質量%)
(1) 95%エタノール	10. 0
(2) ジプロピレングリコール	15. 0
(3) POE(15)オレイルアルコールエール	2. 0
(4) サルコシン	0. 5
(5) 垂硫酸水素ナトリウム	0. 03
(6) $\beta$ -アラニンエチルエステル塩酸塩	0. 5
(7) カルボキシビニルポリマー（「カーボポール941」）	1. 0
(8) 苛性カリ	0. 15
(9) L-アルギニン	0. 1
(10) 香料	適量

(11) 防腐剤  
(12) 精製水

適量  
残余

## 【0140】

(製法)

(12) 精製水に(4)および(7)を均一に溶解した(水相)。一方、(1)に(2)、(3)、および(5)、(6)、(10)を溶解し、これを水相に添加した。次いで(8)、(9)で中和させ増粘して、ゼリーを得た。

## 【0141】

製剤例18 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1) 95%エタノール	10.0
(2) ジプロピレングリコール	15.0
(3) P O E (50) オレイルエーテル	2.0
(4) カルボキシビニルポリマー	1.0
(5) 水酸化ナトリウム	0.15
(6) グリシルグリシン	1.0
(7) N-アセチル-L-グルタミン酸	1.0
(8) メチルパラベン	0.2
(9) 香料	適量
(10) イオン交換水	残余

## 【0142】

(製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解した(A相)。95%エタノールにグリシルグリシン、N-アセチル-L-グルタミン酸及びP O E (50) オレイルエーテルを溶解し、A相に添加した。水酸化ナトリウム以外の成分を添加後、水酸化ナトリウムを添加して中和増粘させた。

## 【0143】

製剤例19 パック

成分	配合量(質量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	5.0
P O E (60) 硬化ヒマシ油	5.0
(B相)	
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2
(C相)	
サルコシン	1.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール (ケン化度90、重合度2000)	13.0
エタノール	7.0
イオン交換水	残余

## 【0144】

(製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでこれをC相に加えて混合した。

## 【0145】

製剤例20 ピールオフ型パック

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10.0
P O E (15) オレイルアルコールエーテル	2.0
防腐剤	適量
香 料	適量
(水相)	
グリシルグリシン	0.5
グルタチオン	3.0
アルブチン	3.0
ポリビニルアルコール	12.0
PEG1500	1.0
イオン交換水	残余

## 【0146】

(製法)

80℃にて水相を調製し、50℃に冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

## 【0147】

製剤例21 ピールオフ型パック

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10.0
P O E (15) オレイルアルコールエーテル	2.0
防腐剤	適量
香 料	適量
(水相)	
フェナセツル酸	1.0
ポリビニルアルコール	12.0
PEG1500	1.0
イオン交換水	残余

## 【0148】

(製法)

80℃にて水相を調製し、50℃に冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

## 【0149】

製剤例22 粉末入りパック

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	2.0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	
サルコシン	1.0
プロピレングリコール	7.0
亜鉛華	25.0
カオリン	20.0
イオン交換水	残余

## 【0150】

(製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

## 【0151】

## 製剤例23 粉末入りパック

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	2.0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	
グリシルグリシン	0.2
プロピレングリコール	7.0
亜鉛華	25.0
カオリン	20.0
イオン交換水	残余

## 【0152】

## (製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

## 【0153】

## 製剤例24 固形パウダーファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) タルク	15.0
(2) セリサイト	10.0
(3) 球状ナイロン粉末	10.0
(4) 多孔性無水ケイ酸粉末	15.0
(5) 硝化ホウ素	5.0
(6) 二酸化チタン	5.0
(7) 酸化鉄	3.0
(8) ステアリン酸亜鉛	5.0
(9) サルコシン	1.0
(10) 流動パラフィン	残余
(11) トリイソオクタン酸グリセリン	15.0
(12) セスキオレイン酸ソルビタン	1.5
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

## 【0154】

## (製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(14)の各成分を混合したものを加えて攪拌混合し、容器に成型して固体ファンデーションを得た。

## 【0155】

## 製剤例25 固形パウダーファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) タルク	15.0
(2) セリサイト	10.0
(3) 球状ナイロン粉末	10.0
(4) 多孔性無水ケイ酸粉末	15.0
(5) 硝化ホウ素	5.0
(6) 二酸化チタン	5.0

(7) 酸化鉄	3. 0
(8) ステアリン酸亜鉛	5. 0
(9) グリシルグリシン	1. 0
(10) 流動パラフィン	残余
(11) トリイソオクタン酸グリセリン	15. 0
(12) セスキオレイン酸ソルビタン	1. 5
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

## 【0156】

(製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(14)の各成分を混合したものと加えて攪拌混合し、容器に成型して固体ファンデーションを得た。

## 【0157】

## 製剤例26 固形パウダーファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) タルク	15. 0
(2) セリサイト	10. 0
(3) 球状ナイロン粉末	10. 0
(4) 多孔性無水ケイ酸粉末	15. 0
(5) 蜜化ホウ素	5. 0
(6) 二酸化チタン	5. 0
(7) 酸化鉄	3. 0
(8) ステアリン酸亜鉛	5. 0
(9) フェナセツル酸	1. 0
(10) N-アセチル-L-グルタミン酸	1. 0
(11) 流動パラフィン	残余
(12) トリイソオクタン酸グリセリン	15. 0
(13) セスキオレイン酸ソルビタン	1. 5
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

## 【0158】

(製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(15)の各成分を混合したものと加えて攪拌混合し、容器に成型して固体ファンデーションを得た。

## 【0159】

## 製剤例27 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) 球状ナイロン	10. 0
(2) 多孔性無水ケイ酸粉末	8. 0
(3) 雲母チタン	2. 0
(4) シリコーン処理セリサイト	2. 0
(5) シリコーン処理マイカ	12. 0
(6) シリコーン処理二酸化チタン	5. 0
(7) シリコーン処理酸化鉄	2. 0
(8) イオン交換水	残余
(9) グリシルグリシン	2. 0
(10) デカメチルシクロヘキサン	18. 0
(11) ジメチルポリシロキサン	5. 0
(12) スクワラン	1. 0
(13) P O E 変性ジメチルポリシロキサン	2. 0

(14)防腐剤

適量

(15)香料

適量

## 【0160】

(製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解したのに、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

## 【0161】

製剤例28 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) 球状ナイロン	10.0
(2) 多孔性無水ケイ酸粉末	8.0
(3) 雲母チタン	2.0
(4) シリコーン処理セリサイト	2.0
(5) シリコーン処理マイカ	12.0
(6) シリコーン処理二酸化チタン	5.0
(7) シリコーン処理酸化鉄	2.0
(8) イオン交換水	残余
(9) N-アセチル-L-グルタミン酸	2.0
(10) デカメチルシクロペンタンシロキサン	18.0
(11) ジメチルポリシロキサン	5.0
(12) スクワラン	1.0
(13) P O E変性ジメチルポリシロキサン	2.0
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

## 【0162】

(製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解したのに、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

## 【0163】

製剤例29 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) 球状ナイロン	10.0
(2) 多孔性無水ケイ酸粉末	8.0
(3) 雲母チタン	2.0
(4) シリコーン処理セリサイト	2.0
(5) シリコーン処理マイカ	12.0
(6) シリコーン処理二酸化チタン	5.0
(7) シリコーン処理酸化鉄	2.0
(8) イオン交換水	残余
(9) サルコシン	3.0
(10) デカメチルシクロペンタンシロキサン	18.0
(11) ジメチルポリシロキサン	5.0
(12) スクワラン	1.0
(13) P O E変性ジメチルポリシロキサン	2.0
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

## 【0164】

(製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解したのに、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】不全角化抑制、毛穴縮小等の機能を有する新規な不全角化抑制剤、毛穴縮小剤を提供すること、さらに前記機能を有する皮膚外用組成物を提供すること。

【解決手段】グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び $\beta$ -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。さらに、前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、或いはグリシン誘導体等の化合物を含有する不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤。

【選択図】なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-397299
受付番号	50301956269
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年11月28日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成15年11月27日
-------	-------------

特願 2003-397299

出願人履歴情報

識別番号

[000001959]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区銀座7丁目5番5号

氏 名

株式会社資生堂